Aus der Medizinischen Klinik der Universität Halle
Direktor: Prof. Dr. Volhard

Der Gehalt des enteiweißten Blutes an freiem Amino-Stickstoff bei Krankheiten

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Vereinigten Friedrichs-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Artur Dolinski
aus Magdeburg

Referent: Prof. Dr. Volhard

Halle-Saale
Ostdeutsche Druckerei und Verlagsanstalt, Inhaber Otto Jung
1927

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

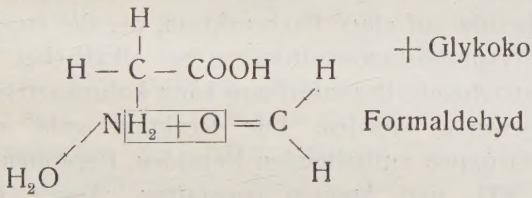
Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544302_0330

Zum Nachweis der Aminosäuren im enteiweißten Blute gibt es bis jetzt vier Methoden:

1. Nach Sörensen Titration mit Formol. Die Methode beruht darauf, daß Formaldehyd sich mit der NH_2-Gruppe bindet und dadurch die Azidität der Lösung zunimmt. Eine Aminosäure reagiert durch intramolekulare Anhydridbildung neutral.



Die Formoltitration eignet sich nicht für die Bestimmung im Blute, da die Menge der Aminosäuren im Blut zu gering ist.

2. Eine weitere Bestimmung ist die von Willstätter. Sie beruht auf der sauren Reaktion in alkoholischer Lösung, die COOH-Gruppe wird dann frei. Die Säuregruppe läßt sich nun direkt titrieren. Diese Methode ist bisher auf Blut noch nicht angewendet worden.

3. Die erste brauchbare Methode zur Bestimmung der Aminosäuren im Blute war die von van Slyke angegebene; und zwar benutzte dieser zur Bestimmung ein gasometrisches Verfahren. van Slyke fällte das Bluteiweiß mit Alkohol aus und versetzte das Filtrat mit salpetriger Säure. Dabei reagieren die aliphatischen Aminogruppen nach folgender Gleichung:

$$RNH_2 + HNO_2 = ROH + H_2O + N_2.$$

Aus der Menge des entstehenden N schloß er dann auf die Aminosäurewerte. van Slyke fand nach dieser Methode Werte von 3—5 mg % im normalen Tierblut.

Die von van Slyke angegebene Methode wurde von anderen Forschern übernommen, die Apparatur wurde von Gyorgy verbessert. Dieser Forscher fand Amino-N-Werte von 4,8 mg %.

Greenwald und Book wandten statt Alkohol Trichloressigsäure zur Enteiweißung an. Die Trichloressigsäurefällung des Eiweißes erwies sich als besser. Die dabei gefundenen Amino-N-Werte waren höher (6,5—9 mg %) gegenüber den früheren. Die für die van Slyke'sche Methode notwendige Apparatur und ihre Handhabung ist ziemlich kompliziert.

4. Einfacher und brauchbarer als die bisherigen Methoden ist das kürzlich von Folin angegebene kolorimetrische Verfahren. Es beruht auf einer Farbreaktion, die die freie Aminogruppe mit Naphthochinonsulfosäure bei alkalischer Reaktion gibt. Die entstehende Braunfärbung kann kolorimetrisch quantitativ ausgewertet werden. Die Reaktion geht auch mit freien NH_2-Gruppen enthaltenden Peptiden, Peptonen, Eiweiß, ferner mit NH_3 und Aminen vonstatten. Amide reagieren nicht. Wenn gebundene NH_2-Gruppen durch Hydrolyse freigemacht werden, so reagieren sie ebenfalls. Es besteht also die Möglichkeit, mit dieser Methode neben den freien auch die gebundenen Aminosäuren zu bestimmen. Im enteiweißten und nicht hydrolysierten Blute zeigt die Reaktion nur die freien Aminosäuren an.

Nach dieser Methode bestimmte Folin mit seinen Mitarbeitern Rowntreen, Moschn und Chesney, ferner Green, Santisford und Roß an einem großen Material von Gesunden und Kranken den Aminospiegel des Blutes. Sie fanden als Normalwert 5,2—7,2 mgr in 100 ccm Blut. Jedoch wurde von ihnen eine wesentliche Erhöhung bei Leukämie und akuter gelber Leberatrophie festgestellt.

In Deutschland war es Wolpe, der als erster nach der Folin'schen Methode eine Reihe von normalen Fällen untersuchte und bei 12 Gesunden im Nüchternblut 5 bis

7,5 mgr % N-Aminosäuren fand, also Zahlen, die mit denen Folins und seiner Mitarbeiter gut übereinstimmen. Bei einer großen Anzahl von Krankheiten fand er Werte, die von denen normaler Fälle in keiner Weise abwichen. So z. B. bei Herzinsuffizienz, Bronchitis, Angina, Magengeschwür, bei mehreren malignen Tumoren, Hitzschlag, Neurasthenie, Hämophilie und endlich bei Schwangerschaft. Auch bei Erkrankungen der Leber fand er normale Werte. Dagegen fand Wolpe, daß der Aminosäurewert bei Diabetes in den meisten Fällen erhöht war. Ferner beobachtete er erhöhte Werte bei essentieller Hypertonie, bei Arthritiden und fieberhaften Erkrankungen.

v. Falkenhausen fand neuerdings mit der Folin'schen Methode ebenfalls Normalwerte zwischen 5 und 7,7 mgr % Aminosäurestickstoff. Dagegen wies ein Fall von lymphatischer Leukämie einen Wert von 10,7 mgr % auf. Bei zwei Fällen von akuter gelber Leberatrophie fand er sogar Werte von 11,25 und 13,80 mgr %. Bei Diabetes fand er, im Gegensatz zu Wolpe, keine Erhöhung.

Becher und Herrmann haben mehrere Arbeiten über die gebundenen und freien Aminosäuren des enteiweißten Blutes veröffentlicht. Sie fanden, daß der Aminosäurestickstoffgehalt des normalen Blutes 6—7,5 mgr % beträgt, es kommen auch niedrigere Werte vor. Höhere Werte dagegen wären selten. Auch unter pathologischen Verhältnissen kämen selten Erhöhungen vor. Mäßige Erhöhungen um 8 mgr % herum fanden sie, in Übereinstimmung mit Wolpe, bei akuten Infektionskrankheiten und essentieller Hypertonie. Normale Werte fanden sie bei Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz und Diabetes. Bei akuter gelber Leberatrophie und bei Leberzirrhose beobachteten Becher und Herrmann Erhöhungen, doch keineswegs immer. Übereinstimmend mit den Amerikanern und v. Falkenhausen fanden sie erheblich höhere Werte — Steigerung um das Dreifache und mehr — bei Leukämien mit hohen Leukozytenzahlen. Niedrige Aminosäurewerte fanden sie, wie Landsberg und Wolpe bei Kachexie und chronischen Infektionskrankheiten.

Ich komme jetzt zu meinen Versuchen und will zuerst

die Folin'sche Methode kurz beschreiben, nach der ich meine Analysen ausgeführt habe.

Enteiweissen nach Folin-Wu.

1 Teil Blut (5 oder 10 ccm),
7 Teile H_2O,
1 Teil Natriumwolframat,
1 Teil $^2/_3$ n H_2SO_4.

Filtrieren.

Vom Filtrat 5 ccm + 1 Tropfen ½ prozent. Phenolphthalin + Sodalösung, bis der gleiche Farbton wie bei der Vergleichslösung erreicht ist. (Bei sehr starker Alkaleszens entstehen Zersetzungsprodukte des Folin'schen Reagenz, welche stark braun werden und eine Reaktion auf Aminogruppen vortäuschen können). Auf 10 ccm mit doppelt destilliertem H_2O auffüllen, dazu 3 ccm Naphtochinonsauresnatrium 14 bis 20 Stunden im Dunkeln stehen lassen.

Gleichzeitige Herstellung der Vergleichslösung: 1 ccm Glykokollstandardlösung + 1 ccm Soda + 1 Tropfen Phenolphtalein auf 10 ccm mit Wasser auffüllen. Das Versuchsröhrchen wird auf die entstehende Rotfärbung eingestellt.

Dazu: 3 ccm naphthochinonsulfosaures Natrium 14 bis 20 Stunden im Dunkeln stehen lassen.

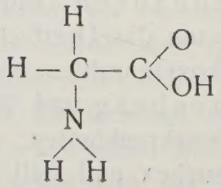
Dann zur Vergleichslösung sowie zum Blutfiltrat je 2 ccm Natriumazetat Essigsäuregemisch und 2 ccm 4 proz. Natriumthiosulfat.

Mit Aqua dest. auf 20 ccm auffüllen und mit dem Autenrieth'schen Kolorimeter vergleichen.

Lösungen.

1. Glykokoll-Standardlösung: Sie soll 10 mgr Glykokoll-N in 100 ccm Lösung enthalten.

Berechnung des notwendigen Glykokollgehaltes.



$C_2 = 24$
$O_2 = 32$
$5H = 5$
$N = 14$
75

$$\frac{75}{14} : \frac{x}{10} = 53{,}57$$

Die Lösung muß also in 1000,0 ccm n/10 HCl 535,7 mgr Glykokoll enthalten. Vor dem Auffüllen auf 1000,0 2 g (0,2 prozentig) Natriumbenzoikum zusetzen; dann ist die Lösung unbegrenzt haltbar.

2. Sodalösung: 50 ccm fast gesättigte Natriumkarbonatlösung werden auf 500 verdünnt (gesättigte Soda ist 25 prozentig). 20 ccm n/10 HCl werden mit dieser Sodalösung mit Methylrot als Indikator titriert. Die Sodalösung wird nun so verdünnt, daß 8,5 ccm 20 ccm n/10 HCl entsprechen.

3. Naphthochinonsulfosaures Natrium 0,1 g in 20,0 ccm H_2O aufgelöst.

4. Essigsäureazetatmischung: 100 ccm 50 prozentig. Essigsäure werden mit dem gleichen Volumen einer 5 prozentig. Natriumazetatlösung verdünnt.

5. Natriumthiosulfat: 4 prozentig. Lösung des kristallisierten Salzes.

Ich komme jetzt zu meinen eigenen Untersuchungen, die ich an mehr als 75 normalen und pathologischen Fällen ausgeführt habe. Ich fand nach der oben beschriebenen Methode, daß der Äminosäurereststickstoffgehalt des normalen nüchternen Blutes 6—7,5 mgr % beträgt, eine Zahl, die mit den Untersuchungsergebnissen Folins, Wolpes, Bechers und Hermanns vollkommen übereinstimmt. Auch niedrigere Werte fand ich hin und wieder. 8 mg % jedoch ist die oberste Grenze, die in der Norm selten erreicht wird. Über 8 mg % darf man sicher als erhöht betrachten. Bei den meisten Krankheiten fand ich Werte, die von denen normaler Fälle wenig oder gar nicht abwichen, so z. B. zeigten sich bei Lebererkrankungen, Herzinsuffizienz, Diabetes, Ulcus ventriculi, Magen-Ca., Neurasthenie, Tuberkulose vollkommen normale Werte. Auch bei den Arthritiden fand ich, im Gegensatz zu Wolpe, keine Erhöhung des Aminosäure-N, hingegen können die Aminosäurewerte bei akuten Infektionskrankheiten und bei essentieller Hypertonie wenig erhöht sein, doch ist das nicht immer der Fall.

Wesentliche Erhöhung des Amino-N fand ich bei Leu-

kämien. Und zwar sind hier Steigerungen bis 14,0 mgr % und mehr keine Seltenheit. Bemerkenswert ist, daß die hohen Amino-N-Werte nur bei Leukämien mit hohen Leukozytenzahlen gefunden werden. Bei Rückgang der Leukozytenzahlen durch Bestrahlung konnte ich auch Rückgang des Amino-N-Wertes feststellen. Becher und Herrmann beziehen die hohen Werte der freien und gebundenen Aminosäuren bei Leukämien ebenso wie die erhöhte Blutharnsäure auf den gesteigerten Kernzerfall.

Es ist merkwürdig, daß man bei Lebererkrankungen fast keine oder nur geringe Aminosäure-N-Erhöhung findet. Die Erhöhung des Amino-N-Wertes im Blute bei akuter gelber Leberatrophie findet in der Autolyse der Leberzellen bei dieser Erkrankung ihre Erklärung. Damit entfällt dann auch die Möglichkeit, den Aminosäuregehalt des Blutes schlechthin als Kriterium der Leberfunktion benutzen zu können. Aber auch bei allen anderen Krankheiten, die mit schweren Leberschädigungen einherzugehen pflegen, z. B. bei biliärer Pneumonie und im Malariaanfall, bei pernizioser Aämie mit Hämosiderose und bei Stauungsleber sind die Amino-N-Werte nicht oder nicht wesentlich erhöht. Das ist um so auffälliger, als die moderne französische Schule (Brodin-Chaufferd) auf Grund von Bestimmungen des „Residual-N" im Blute eine Vermehrung der Aminosäuren als typischen Ausdruck einer Leberinsuffizienz betrachtet.

Bei Infektionskrankheiten sind die Amino-N-Werte im allgemeinen wenig erhöht. Von der Höhe der Temperatur war die Steigerung jedoch nicht abhängig. Ob die erhöhten Werte von der Leukozytenzahl abhängig sind, wie Okada behauptet, scheint fraglich zu sein. Bei kurzdauernden Infektionen findet man die Amino-N-Werte mäßig erhöht; bei länger dauernden Infekten z. B. bei den schweren exsudativen und progressiven Formen der Tuberkulose beobachtet man dagegen erniedrigte Werte.

Bei Niereninsuffizienz findet man keine Erhöhung, weil die Aminosäuren keine Exkretstoffe sind und daher normalerweise im Harn nur in ganz geringen Mengen oder überhaupt nicht erscheinen.

Beim Ca-ventriculi hätte man erhöhte Werte vermuten können, wegen des dabei gesteigerten Eiweißzerfalles und weil im Ca. selbst eiweißspaltende Fermente vorkommen. Wie ich jedoch feststellen konnte, sind die Werte weder beim Magen-Ca. noch bei anderen Ca. vermehrt.

Bei Leukämien scheint ein gewisser Parallelismus zwischen Leukozytenzahl und Amino-N-Wert zu bestehen. Ein Fall, bei dem ich Gelegenheit hatte, vor und nach der Bestrahlung den Amino-N-Wert zu bestimmen, zeigt sehr deutlich, wie mit Abnahme der Leukozytenzahl auch der Amino-N-Wert sinkt. Becher und Herrmann weisen auf Beziehungen zwischen Blutharnsäure und Amino-N hin; denn erhöhte Blutharnsäurewerte findet man nicht nur bei Leukämien, sondern auch noch bei Niereninsuffizienz, Gicht, Pneumonie, essentieller Hypertonie und kurz vor dem Tode. Und gerade diese Krankheiten sind es, die auch erhöhte Amino-N-Werte zeigen.

Tabelle der untersuchten Fälle.

Name	Diagnose	Leukozytenzahl	Amino-N-Wert	Bemerkungen
		Tuberkulose		
1. Rothe, Frieda, 18 J.	Lungen-Tbc.	14700	7,5	subfebr. Temp.
2. Boese, Herm., 38 „	„	4700	7,8	„ „
3. Stoeß, Bernh., 38 „	„	—	7,8	„ „
4. Busch, Hugo, 24 „	„	—	7,8	„ „
5. Schulz, Paul, 16 „	„	—	8,5	fieberhaft
6. Winzer, Else, 17 „	„	10400	7,0	subfebr. Temp.
7. Rost, Fried., 77 „	„	—	6,7	schlechter Allgemeinzust.
8. Pandera, Marie, 27 „	„	9800	6,7	„ „
9. Simon, Karl, 16 „	„	6000	7,3	subfebr. Temp.
10. Pfaff, Paul, 20 „	„	6900	7,5	„ „
1. Spengler	Neurasthenie	—	6,7	—
2. Demann, Rich., 15 J.	Appendicitis	—	7,8	—
3. Hientsch, Paul, 33 „	Neurasthenie	—	6,7	—
4. Buttgereit, P, 60 „	„	—	6,7	—
5. Dietrich, Heinr.	Potator	—	7,0	Verwachsungen
6. Schwester Hanna	„	—	7,3	—

Name	Diagnose	Leukozytenzahl	Amino-N-Wert	Bemerkungen
Herzerkrankungen				
1. Lewinska, Ros., 60 J.	Aneurisma Aortae	—	7,5	—
2. Pielak, Emma, 20 „	Mitralins. + Stenose	9000	7,3	Oedeme Ascites
3. Bockisch, H., 55 „	Mitralinsuff.	11800	6,5	„ „
4. Stubenrauch	Mitralstenose	—	7,2	Dekompens.
5. Fuhrmann	Aorteninsuff.	—	8,0	—
Maligne Tumoren				
1. Pielucha, Josef, 57 J.	Magen-Ca.	12600	7,5	Kachektisch
2. Eberhardt*)	Leber-Ca.	—	7,3	—
3. Tesme*)	Leber-Ca.	—	7,1	—
4. Sturm	Mediast.-Tumor	8400	7,0	Leicht fiebernd, nach Bestrahlung wesentlich gebessert
5. Nelle, Friedr., 54 J.	„ „	6300	7,5	Bestrahlung ohne sichtlichen Erfolg
6. Grapp, Anna, 45 J.	Tumor	7600	7,8	—
7. Röber	Lungentumor	—	8,0	—
Magen ulcera				
1. Schmidt, Heinr., 20 J.	Ulcus ventr.	—	7,5	—
2. Matthes, Klara, 20 „	„ „	8290	7,5	—
3. Engelmann, A., 20 „	Ulc. ventr, Pyllitis u. Parametritis	11600	8,5	—
4. Altmann, Klara, 21 „	Ulcus ventr.	11300	7,5	—
5. May, Otto, 34 „	z. B. Magen	—	7,5	—
6. Rothe, Frieda, 18 „	Ulcus ventr. u. Lungen-Tbc.	13000	7,5	Subfebr. Temp.
7. Meier, Erich, 27 „	Gastritis	—	6,7	—
Nierenkrankheiten				
1. Valentin	Pyelonephr. Schrumpfniere	—	7,9	Cystitis, keine Hypertonie
2. Schütze, Karl, 29 J.	Chron. Nephritis	—	7,5	Rest. Album. Niere nach Nier. Diff.
3. Schulze, Ernst	„ „	—	8,1	Blutdruck RR 150/85
4. Dümmler, Fritz, 34 „	Sek Schrumpfniere	—	5,2	Blutdruck RR 200/135 relat. Anämie
Hypertomien				
1. Hoffmann, Jos, 49 J.	Ren. mobilis	—	7,5	Blutdruck RR 99/60
2. Vogel, Wilhelm, 58 „	Hyperton. essent.	—	7,3	„ RR 220/108
3. Ziegler, Rich., 60 „	„ „	—	7,3	„ RR 195/100
4. Kersten	„ „	—	6,7	„ RR 260/146

*) Von Frl. Herrmann übernommen.

Name	Diagnose	Leukozytenzahl	Amino-N-Wert	Bemerkungen
	Diabetes			
1. Leuchtemann, 24 J.	Diabetes	—	7,5	Starke Acetose
2. Schulz*)	„	—	7,3	Steht dauernd unter Insulin
3. Knitel*)	„	—	7,3	—
4. Fritsche*)	„	—	6,7	—
	Arthritiden			
1. Klatt, Robert, 61 J.	Arthritis	—	6,5	—
2. Korth, Otto, 21 „	Polyarthritis	—	7,5	—
3. Frische, Anna, 30 „	Arthr. rheum.	3400	5,7	—
4. Pankrath, H., 57 „	Arthr. deform.	—	6,7	—
5. Mirzba, Franz	Arthr. rheum.	—	5,7	—
6. Engelmann, F., 21 „	Arthr. deform.	6800	6,7	—
	Infektionskrankheiten			
7. Schemmel, K., 54 J.	Rheumatismus	—	7,5	—
8. Hutzer, Berta, 62 „	Arthr. deform.	21000	9,1	Cystitis
9. Hohlu, Johann, 21 „	Pleuritis exsud.	5300	8,1	Fieber
10. Reiher, Max, 23 „	Pneumonie	8200	6,7	in der Entfieberung
11. Phila	Typhus	—	7,5	—
	Blutkrankheiten			
1. Enke	Lymphosarkom	—	7,5	—
2. Peine, Heinr., 58 J.	Lymphat. Leuk.	—	8,2	—
3. Höche	Myeloische Leuk	280000	19,0	—
4. Höche	„ „	87000	11,1	nach Bestrahlung
5. Kuhnert*)	Leukämie	—	14,0	—
6. Riebisch	Myeloische Leuk.	—	9,7	—
1. Hellmann, Luis, 63 J.	Anat. Emphysem	—	6,7	Mit starker Bronchitis
2. Nagel, Walter, 41 „	Lues ++++	6300	7,0	—
3. Jürgens, Wilh., 60 „	Oxalurie	—	6,7	—

Nochmals die Resultate der Untersuchungen zusammenfassend, läßt sich sagen, daß die höchsten Amino-N-Werte sich bei Leukämien mit hohen Leukozytenzahlen finden; mäßige Erhöhungen können ferner vorkommen bei akuten fieberhaften Erkrankungen, seltener bei Lebererkrankungen und Niereninsuffizienz. In manchen Fällen ist die Vermehrung

*) Von Frl. Herrmann übernommen.

des Amino-N-Wertes wohl auf den Eiweißzerfall im Blute zurückzuführen (Leukämie) und auch bei den Infektionskrankheiten scheint der Eiweißzerfall eine gewisse Rolle zu spielen. Die Pathogenese der Aminosäurevermehrung ist jedoch in den meisten Fällen noch unklar. Vielleicht spielen auch Fermente eine Rolle, die der Körper hervorbringt, und die gegen die Krankheitsstoffe gerichtet sind. Dann haben die Untersuchungen gezeigt, daß die Bestimmung der Aminosäuren im Blut zur Diagnose der Lebererkrankungen nicht zu verwerten ist.

Zum Schluß nehme ich Gelegenheit, Herrn Dr. Becher, welcher die Anregung zu vorliegender Arbeit gegeben hat, für sein Interesse und für seinen liebenswürdigen Rat, den er mir zuteil werden ließ, meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur-Angabe.

1. van Slyke u. Meyer: Journ. of biol. Chem. 1912, Band 12.
2. P. Geory u. E. Zuntz: Journ. of biol. Chem. 1915, Band 21.
3. Greenwald: Journ. of biol. Chem. 1915, Band 21.
4. Folin u. Denis: Journ. of biol. Chem. 1912, Band 11.
5. J. C. Book: Journ. of biol. Chem. 1916/17, Band 28, 1917: Band 29.
6. S. Okada: Journ. of biol. Chem. 1918, Band 33, 1922: Band 51.
7. Folin u. Wu: Journ. of biol. Chem. 1922, Band 51.
8. Blau: Journ. of biol. Chem. 1923, Band 56.
9. Abderhalden: Handb. der bioch. Arbeitsmeth., Band 5 und 6.
10. Fehling u. Herter: Hoppe u. Seylers Ztschr. 1904.
11. Landsberg: Wiener Archiv für innere Medizin 1922, Band 4.
12. Parnaß u. Heller: Bioch. Ztschr. 1922, Band 38.
13. v. Falkenhausen: Arch. für experim. Path. und Pharm. 1924/103.
14. Wolpe: Münch. Mediz. Wochenschr. 1924/26.
15. Becher u. Herrmann: Münch. Mediz. Wochenschr. 1925/26.

Lebenslauf.

Ich, Artur Dolinski, bin am 28. Oktober 1899 als Sohn des Justizinspektors Leopold Dolinski zu Suhl geboren, bin evangelischer Religion und preußischer Staatsangehörigkeit.

Ostern 1907 kam ich zur Schule, und zwar besuchte ich anfangs die Seminarschule zu Weißenfels, darauf die höhere Privatschule zu Tangermünde und endlich das Realgymnasium zu Magdeburg, auf dem ich im Mai 1919 die Reifeprüfung ablegte. Im Mai 1919 stellte ich mich dem Landesjägerkorps zur Verfügung und wurde Ende Februar 1920 auf eigenen Wunsch aus der Reichswehr entlassen, um mit dem Studium der Medizin zu beginnen. Nachdem ich am 5. Mai 1920 bei der medizin. Fakultät der Universität Halle eingeschrieben war, legte ich nach Verlauf von 5 Semestern daselbst meine Vorprüfung ab und nach weiteren 5 Semestern mein Staatsexamen. Das praktische Jahr begann ich an der Medizin. Klinik zu Halle, die ich nach 7 Monaten verließ, um mich an der Frauenklinik weiter auszubilden, an der ich mich augenblicklich befinde.